

Genetik der Hornlosigkeit beim Rind

Alexander Burren¹, Natalie Wiedemar², Cord Drögemüller² und Hannes Jörg¹

¹Berner Fachhochschule BFH, Hochschule für Agrar-, Forst- und Lebensmittelwissenschaften
HAFL, 3052 Zollikofen, Schweiz

²Institut für Genetik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, 3001 Bern, Schweiz

Auskünfte: Hannes Jörg, E-Mail: hannes.joerg@bfh.ch



Hörner werden rezessiv vererbt, weshalb bei der Paarung von behornnten und mischerbig hornlosen Rindern jeweils 50 % der Tiere mit und 50 % ohne Hörner resultieren. (Fotos: links: Robert Alder; rechts: Corina Burri, Swissherdbook)

Das Enthornen von Rindern wird heute auf der Mehrzahl der Schweizer Betriebe praktiziert. Die kontrovers geführte Diskussion darüber ist hinlänglich bekannt. Eine gezielte Selektion von natürlich vorkommenden Rindern ohne Hornanlage stellt einen denkbaren Ausweg im Hinblick auf ein gesteigertes Tierwohl dar.

Hörner (Abb. 1A) sind ein typisches Merkmal von domestizierten Wiederkäuern wie Rindern, Schafen und Ziegen. Bestehend aus einer äusseren Keratin-Schicht und einem knöchernen pneumatisierten Kern (Dyce *et al.* 2002), waren Hörner wichtig für die Selbstverteidigung des Tieres in der Natur. Dennoch gibt es Beweise für die Existenz von hornlosen (engl. polled) Rindern (Abb. 1B), die bis in die Antike zurückreichen, wie zum Beispiel alt ägyptische Grabmalereien (Strouhal 1997).

Vererbung der genetischen Hornlosigkeit

Auf der Grundlage von Kreuzungsversuchen zwischen hornlosen Galloways und Rindern der Rasse Holstein Friesian entwickelten White und Ibsen (1936) ein Modell,

bei dem die Hornlosigkeit von einem geschlechtsunabhängigen mendelschen Genort (monogen autosomal) beeinflusst wird. Der sogenannte polled Genort weist demnach zwei Allele P (dominant für hornlos) und p (rezessiv für gehörnt) auf. Sobald ein Rind eine oder zwei Kopien der Hornlosmutation trägt (Genotyp P/p oder P/P) entstehen keine Hornanlagen. Behörnte Rinder sind reinerbig für die rezessive Variante (Genotyp p/p). Der polled Genort wurde in den vergangenen 20 Jahren wiederholt bei verschiedenen Rassen auf dem Rinderchromosom 1 lokalisiert (Georges *et al.* 1993; Schmutz *et al.* 1995; Brenneman *et al.* 1996; Harlizius *et al.* 1997; Drögemüller *et al.* 2005; Seichter *et al.* 2012). Erst in den vergangenen zwei Jahren gelang die molekulargenetische Aufklärung des polled Genorts mit der Entdeckung von zwei unabhängigen Mutationsereignissen, die das angeborene Ausbleiben des Hornwachstums begründen (Medugorac *et al.* 2012; Allais-Bonnet *et al.* 2013). Gemäss diesen aktuellen Studien liegt die ursächliche Mutation für die Hornlosigkeit bei verschiedenen Fleisch- und Zweinutzungsrasen keltischen Ursprungs zwischen zwei

Genen, in einer sogenannten nicht kodierenden Genregion. Bei hornlosen Tieren ist an jener Stelle ein Abschnitt von 208 DNA-Bausteinen (Basenpaare) verdoppelt, während die folgenden sechs Basenpaare gelöscht sind. Bei Rindern mit friesischem Ursprung, wie Holstein oder Jersey, wurde ein zweiter Haplotyp (Variante einer Nukleotidsequenz auf einem Chromosom), der mit der Hornlosigkeit assoziiert ist, entdeckt. Letztlich konnte im Jahr 2014 gezeigt werden, dass eine Verdoppelung eines ca. 80 Tausend Basenpaare (80 Kilobasen bzw. 80 kb) umfassenden Chromosomensegments als ursächliche Mutation für die Hornlosigkeit bei Rindern friesischen Ursprungs verantwortlich ist (Rothhammer *et al.* 2014). Damit wurde der kurz zuvor von Glatzer *et al.* (2013) aufgezeigte perfekte Zusammenhang zwischen einem SNP (single nucleotide polymorphism) innerhalb eines Introns (nicht codierende DNA-Abschnitte innerhalb eines Gens) des IFGR2 Gens und der Hornlosigkeit von Holstein Rindern widerlegt. Bei Charolais Rindern in Frankreich wurde eine dominant vererbte Mutation, welche das Gen ZEB2 betrifft, bei hornlosen Tieren beschrieben, die mit weiteren angeborenen Missbildungen im Augen- und Genitalbereich gekoppelt war (Capitan *et al.* 2012). Diese Studie bestätigt frühere Vermutungen, dass auch Mutationen auf anderen Chromosomen zu hornlosen Rindern führen können. Das Auftreten solcher sogenannten Spontanmutationen vom gehörnten zum hornlosen Phänotyp wurde von White und Ibsen (1936) auf eine Rate von 1:20 000 und von Brem *et al.* (1982) auf 1:50 000 bis 1:100 000 geschätzt.

Wackelhörner

Vereinzelte weisen genetisch hornlose Rinder verschiedene grosse Hornwucherungen, Krusten oder hornähnliche Ausprägungen auf, die an derselben Stelle wie die Hörner, jedoch in der Regel nicht fest mit dem Schädel verwachsen sind. Diese sogenannten Wackelhörner (engl. scurs) werden nach White und Ibsen (1936) von einem zweiten Genort bestimmt (Abb. 1C).

Bei den Rassen Angus und Galloway zeigte sich, dass ein Zusammenhang zwischen Wackelhörnern und dem Geschlecht beziehungsweise dem polled Genotyp besteht (Long und Gregory 1978). Wie die Wackelhorn-Mutation vererbt wird, war und ist Gegenstand von verschiedenen Forschungsprojekten (Long und Gregory 1978; Capitan *et al.* 2009). Asai *et al.* (2004) beschrieben bei kanadischen Rindern eine Kopplung zwischen der Wackelhorn-Mutation und einem Abschnitt auf Chromosom 19. Nicht bestätigt wird dieses Ergebnis von Capitan *et al.* (2009), welche denselben Sachverhalt bei Französischen Charolais Rindern untersuchten. In Frankreich wurde bei Charolais Tieren zudem ein Wackelhorn-ähnlicher Phänotyp (Erscheinungsbild) beobachtet, der bei Tieren ohne polled Mutation durch eine Mutation im TWIST1 Gen verursacht wird (Capitan *et al.* 2011).

Forschung zum Hornwachstum in der Schweiz

Die Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern und die Hochschule für Agrar-, Forst- und Lebensmittelwissenschaften haben seit Juli 2012 im Rahmen eines Projektes des



Abb. 1 | Horn Phänotypen beim Fleckvieh. A: Wildtyp, in der Regel gehörnte Kuh B: hornlose Kuh C: Kuh mit Wackelhörnern
(Quelle: A: Robert Alder, B und C: Cord Drögemüller)

Tab. 1 | Verhältnis zwischen dem Hornlos-Genotyp und der Ausprägung von Wackelhörnern bei Rindern mit der Mutation keltischen Ursprungs (Quelle: Wiedemar *et al.* 2014)

Rasse	Mutation keltischen Ursprungs											
	Wackelhörner						hornlos					
	männlich		weiblich		Total		männlich		weiblich		Total	
	Pp	PP	Pp	PP	Pp	PP	Pp	PP	Pp	PP	Pp	PP
Angus	1	–	1	–	2	–	–	–	4	–	4	–
Braunvieh	1	–	–	–	1	–	3	1	–	–	3	1
Blonde d'Aquitaine	1	–	–	–	1	–	–	–	–	–	–	–
Charolais	4	–	–	–	4	–	2	1	–	–	2	1
Galloway	–	–	–	–	–	–	1	8	1	–	2	8
Holstein	5	–	–	–	5	–	1	–	–	–	1	–
Limousin	13	–	16	–	29	–	42	11	110	29	152	40
Pinzgauer	–	–	–	–	–	–	6	–	–	–	6	–
Simmental	38	–	92	–	130	–	23	51	119	68	142	119
Total	63	–	109	–	172	–	78	72	234	97	312	169

PP= reinerbig hornlos; Pp=mischerbig hornlos

Schweizerischen Nationalfonds die molekulargenetischen Ursachen der Hornbildung beim Rind untersucht. Im Rahmen des Projekts wurden Proben von insgesamt 1019 hornlosen Rindern 14 verschiedener Rassen gesammelt. Nach Auswertung der SNP-Genotypisierung zahlreicher nachkommegeprüfter Stiere mit bekanntem polled Genotyp fanden sich auf Chromosom 1 bei Holstein und Simmental Rindern zwei unterschiedliche Haplotypen, die in Verbindung mit der Hornlosigkeit stehen. Durch eine Homozygotie-Kartierung wurde danach der Abschnitt, der mit Hornlosigkeit assoziiert ist, exakt eingegrenzt. Mittels DNA-Sequenzierung der gesamten Genome von hornlosen und gehörnten Rindern wurde in diesem Abschnitt nach Mutationen gesucht. Beim Vergleich der DNA-Sequenzen von hornlosen und gehörnten Tieren fand sich, analog zu Medugorac *et al.* (2012), bei Simmentaler Rindern und anderen Zweinutzungs- und Fleischrassen die sogenannte Mutation keltischen Ursprungs, die perfekt mit dem Merkmal Hornlosigkeit assoziiert ist. Ebenfalls konnte die 80 kb Verdoppelung als Mutation für die Hornlosigkeit bei Holstein Rindern (friesische Mutation) nachgewiesen werden (Wiedemar *et al.* 2014). Zusammengefasst haben die unternommenen Anstrengungen zur Mutationssuche die kurz zuvor von Rothammer *et al.* (2014) publizierten Resultate vollumfänglich bestätigt. In der Arbeit von Wiedemar *et al.* (2014) wurden darüber hinaus erste Experimente zur molekularen Konsequenz der gefundenen Mutationen durchgeführt. Die beiden polled Mutationen betreffen nicht direkt proteinkodierende Gene, sondern liegen im Bereich zwischen den Genen.

Um den Zusammenhang zwischen rein- und mischerbig hornlosen Rindern, der Ausprägung von Wackelhörnern, dem Geschlecht und der zugrunde liegenden Mutation zu untersuchen, wurden die Tiere mit der keltischen und der friesischen Hornlos-Mutation getrennt angeschaut (Tab. 1 und 2). Dabei zeigte sich sowohl bei der Mutation keltischen als auch bei der Mutation friesischen Ursprungs deutlich, dass Wackelhörner ausschliesslich nur bei mischerbig hornlosen Tieren auftreten. Ein Einfluss des Geschlechts wurde bei den vorliegenden Daten nicht festgestellt. Somit konnten frühere komplizierte Vererbungsmodelle erstmals revidiert werden. Wackelhörner treten nur bei hornlosen Tieren mit P/p Genotyp und alle reinerbig hornlosen (P/P) Tiere erscheinen sauber hornlos (Wiedemar *et al.* 2014).

Zucht von genetisch hornlosen Rindern

Mit der Kenntnis der kausalen Hornlosmutationen stehen heute zwei direkte Gentests für den Nachweis der beiden charakterisierten polled Mutationen zur Differenzierung von misch- oder reinerbig hornlosen Rindern bei allen Rinderrassen zur Verfügung. Dies ist von wesentlicher Bedeutung für die praktische Zuchtarbeit, da reinerbig (homozygot) hornlose P/P Stiere notwendig sind, um zu gewährleisten, dass alle direkten Nachkommen hornlos sind. Interessanterweise wurde die keltische polled Mutation nicht nur bei hornlosen Tieren reiner Fleisch- beziehungsweise Zweinutzungsgrinderrassen (Simmentaler, Angus, Galloway, Blonde d'Aquitaine, Braunvieh, Charolais, Hereford, Limousin und Pinzgauer), sondern auch bei einzelnen hornlosen Holsteinrindern

Tab. 2 | Verhältnis zwischen dem Hornlos-Genotyp und der Ausprägung von Wackelhörnern bei Rindern mit der Mutation friesischen Ursprungs (Quelle: Wiedemar et al. 2014)

Rasse	Mutation friesischen Ursprungs											
	Wackelhörner						hornlos					
	männlich		weiblich		Total		männlich		weiblich		Total	
	Pp	PP	Pp	PP	Pp	PP	Pp	PP	Pp	PP	Pp	PP
Charolais	–	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–	1
Holstein	30	–	3	–	33	–	–	–	–	–	–	–
Limousin	1	–	1	–	2	–	2	–	8	–	10	–
Pinzgauer	–	–	–	–	–	–	12	3	75	18	87	21
Total	31	–	4	–	35	–	14	4	83	18	97	22

PP= reinerbig hornlos; Pp=mischerbig hornlos

nachgewiesen. Andererseits tritt die friesische polled Mutation neben den Holsteins auch bei einigen hornlosen Tieren der Rassen Limousin, Charolais und Pinzgauer auf. Diese neuen Erkenntnisse bestätigen frühere Annahmen, das insbesondere die Einkreuzung einzelner hornloser Tiere in andere Rasse zum Auftreten und zur Verbreitung hornloser Tiere in bisher als behörnt bekannte Rassen verantwortlich ist. Daher sollte zukünftig

bei jeder Rasse immer der simultane Nachweis beider bekannter Hornlosmutationen bei der Bestimmung des polled Genotyps hornloser Zuchtrinder erfolgen. Die Genotypisierung könnte z.B. im Zuge der DNA-chip basierten Genotypisierung für die genomische Selektion erfolgen und damit unkompliziert in die heutige Zuchtroutine integriert werden. ■

Literatur

- Asai M., Berryere T.G. & Schmutz S.M., 2004. The scurs locus in cattle maps to bovine chromosome 19. *Animal Genetics* **35**, 34–39.
- Allais-Bonnet A., et al., 2013. Novel insights into the bovine polled phenotype and horn ontogenesis in Bovidae. *PLOS ONE* **8** (5), e63512.
- Brem G., Karnbaum B. & Rosenberger E., 1982. Zur Vererbung der Hornlosigkeit beim Fleckvieh. *Bayer. Landwirtsch. Jahrb.* **59**, Nr. 6, 688–695.
- Brenneman R.A., Davis S.K., Sanders J.O., Burns B.M., Wheeler T.C., Turner J.W. & Taylor J.F., 1996. The polled locus maps to BTA1 in a Bos indicus x Bos Taurus cross. *Journal of Heredity* **87**, 156–161.
- Capitan A., et al., 2012. A 3.7 Mb deletion encompassing ZEB2 causes a novel polled and multisystemic syndrome in the progeny of a somatic mosaic bull. *PLOS ONE* **7**, e49084.
- Capitan A., Grohs C., Weiss B., Rossignol M.-N., Reversé P. & Eggen A., 2011. A newly described bovine type 2 scurs syndrome segregates with a frame-shift mutation in TWIST1. *PLOS ONE* **6**, e22242.
- Capitan A., Grohs C., Gautier M. & Eggen A., 2009. The scurs inheritance: new insights from the French Charolais breed. *BMC Genetics* **10**, 33, 1–11.
- Drögemüller C., Wöhlke A., Momke S. & Distl O., 2005. Fine mapping of the polled locus to a 1-MB region on bovine chromosome 1q12. *Mammalian Genome* **16**, 613–620.
- Dyce K.M., Sack W.C. & Wensing C.J.G., 2002. Textbook of veterinary Anatomy. 3rd edition Elsevier, 359 S.
- Georges M., Drinkwater R., King T., Mishra A., Moore S.S., Nielsen D., Sargeant L.S., Sorensen A., Steele M.R., Zhao X., Womack J.E. & Hetzel, 1993. Microsatellite mapping of a gene affecting horn development in bos taurus. *Nature Genetics* **4**, 206–210.
- Graf B. & Senn M., 1999. Behavioural and physiological responses of calves to dehorning by heat cauterization with or without local anaesthesia. *Applied Animal Behaviour Science* **62**, 153–171.
- Glatzer S., Merten N., Dierks C., Wöhlke A., Philipp U. & Distl O., 2013. A single nucleotide polymorphism within the interferon gamma receptor 2 gene perfectly coincides with polledness in Holstein cattle. *PLOS ONE* **8**, e67992.
- Harlizius B., Tammen I., Eichler K., Eggen A. & Hetzel D.J., 1997. New markers on bovine chromosome 1 are closely linked to the polled gene in Simmental and Pinzgauer cattle. *Mammalian Genome* **8**, 255–257.
- Long C.R., & Gregory K.E., 1978. Inheritance of the horned, scurred and polled condition in cattle. *Journal of Heredity* **69**, 395–400.
- Medugorac I., Seichter D., Graf A., Russ I., Blum H., Göpel K.H., Rothammer S., Förster M. & Krebs S., 2012. Bovine polledness – an autosomal dominant trait with allelic heterogeneity. *PLOS ONE* **7**, e39477.
- Rothammer S., Capitan A., Mullaart E., Seichter D., Russ I. & Medugorac I., 2014. The 80-kb DNA duplication on BTA1 is the only remaining candidate mutation for the polled phenotype of Friesian origin. *Genetic Selection Evolution*, **46**, 1–5.
- Schmutz S.M., Marquess F.L., Berryere T.G., Moker J.S., 1995. DNA marker-assisted selection of the polled condition in Charolais cattle. *Mammalian Genome* **6**, 710–713.
- Seichter D., Russ I., Rothammer S., Eder J., Förster M. & Medugorac I., 2012. SNP-based association mapping of the polled gene in divergent cattle breeds. *Animal Genetics* **43**, 595–598.
- Strouhal E., 1997. Life of the Ancient Egyptians. University of Oklahoma Press, 279 S.
- White W.T. & Ibsen H.L., 1936. Horn inheritance in Galloway-Holstein cattle crosses. *Journal of Genetics* **32**, 33–49.
- Wiedemar N., Tetens J., Jagannathan V., Menoud A., Neuenschwander S., Bruggman R., Thaller G. & Drögemüller C., 2014. Independent Polled Mutations Leading to Complex Gene Expression Differences in Cattle. *PLOS ONE* **9**, e93435.